

Etude
des anticorps toxoplasmiques
chez les mères de 263 nouveau-nés
ayant présenté
des accidents périnataux
d'ordre divers

THÈSE

PRÉSENTÉE

A LA FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON

et soutenue publiquement le 3 Février 1959

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

PAR

Joseph WACKENHEIM

Né le 20 Février 1929, à HAGUENAU (Bas-Rhin)



LYON

Imprimerie BOSC Frères
42, quai Gailleton, 42

—
1959

ETUDE DES ANTICORPS TOXOPLASMIQUES
CHEZ LES MERES DE 263 NOUVEAU-NES
AYANT PRESENTE DES ACCIDENTS PERINATAUX
D'ORDRE DIVERS



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41553605_0056

Etude
des anticorps toxoplasmiques
chez les mères de 263 nouveau-nés
ayant présenté
des accidents périnataux
d'ordre divers

THÈSE

PRÉSENTÉE

A LA FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON

et soutenue publiquement le 3 Février 1959

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

PAR

Joseph WACKENHEIM

Né le 20 Février 1929, à HAGUENAU (Bas-Rhin)



LYON

Imprimerie BOSC Frères
42, quai Gailleton, 42

—
1959

PERSONNEL DE LA FACULTE

Doyen Honoraire M. J. LEPINE - Doyen M. H. HERMANN
Correspondant de l'Institut
Assesseur M. M. LEVRAT.

PROFESSEURS HONORAIRES : MM. NICOLAS, COLLET, GUIART, CADE, PATEL, LEPINE,
TRILLAT, MOURIQUAND, MAZEL, GARIN, BONNET, GATE, MARTIN.

PROFESSEURS

Clinique médicale A	MM. LEVRAT.
Clinique médicale B	P. RAVAUULT
Clinique chirurgicale C	BERTRAND.
Clinique chirurgicale A	MALLET-GUY.
Clinique chirurgicale B	WERTHEIMER.
Clinique et prophylaxie cardio-vasculaire	FROMENT.
Clinique urologique	CIBERT.
Clinique neuro-psychiatrique et hygiène mentale	DECHAUME.
Clinique des maladies infectieuses et bactériologie	SEDALLIAN.
Clinique de chirurgie orthopédique et chirurgie infantile	GUILLEMINET.
Clinique gynécologique	POLLOSSON.
Clinique obstétricale	PIGEAUD.
Clinique stomatologique	DUCLOS.
Clinique médicale infantile et hygiène du 1 ^{er} âge	BERNHEIM.
Clinique ophtalmologique	PAUFIQUE.
Clinique et prophylaxie de la tuberculose	BRUN.
Clinique dermatologique et syphiligraphique	THIERS.
Clinique oto-rhino-laryngologique	MOUNIER-KUHN.
Pathologie médicale et clinique médicale propédeutique	CROIZAT.
Physiologie	HERMANN.
Anatomie pathologique	GUICHARD.
Physique biologique, radiologie et physiothérapie	PONTHUS (détaché à Beyrouth).
Thérapeutique chirurgicale et chirurgie opératoire	ROCHET.
Chimie organique et toxicologie	CHAMBON.
Hydrologie thérapeutique, climatologie et écologie sociale	DELORE.
Chimie biologique et médicale	ENSELME.
Histologie	NOEL.
Pharmacie galénique et matière médicale	REVOL.
Médecine du travail	BOURRET.
Hygiène et action sanitaire et sociale	SOHIER.
Biologie médicale et pharmacodynamie	JOURDAN.
Botanique et cryptogamie	NETIEN.
Chimie analytique pharmaceutique	BADINAND.
Pharmacie et pharmacologie	DREVON.
Médecine légale et déontologie	ROCHE.
Parasitologie et pathologie exotique	COUDERT.
Traumatologie des membres	CREYSSEL J.
Cancérologie	DARGENT.
Pathologie générale et expérimentale	GIRARD P.
Anatomie	X...
Thérapeutique	X...
Pathologie chirurgicale	X...

PROFESSEUR A TITRE PERSONNEL

Physique nucléaire appliquée à la médecine M. BERGER.

PROFESSEURS TITULAIRES SANS CHAIRE

Obstétrique M. BANSSILLON. | Parasitologie M. ROMAN.

MAITRES DE CONFERENCES-AGREGES

Physiologie MM. CIER J.-F.	Anatomie pathologique .. MM. FEROLDI.
Physiologie CHATONNET.	Chimie organique
Chimie biol. et méd. CREYSSEL R.	et toxicologie
Bactériologie BERTOYE A.	Thérapeutique
Pharmacie galénique	Histologie
et matière médicale .. DORCHE.	Hygiène
Anatomie DUROUX.	Parasitologie
Pharmacie et Pharmacol... CIER A.	Physique
	Cryptogamie

AGREGES EN EXERCICE

Médecine générale ... MM. GALLY.	Chirurgie générale ... MM. de MOURGUES.
Médecine générale ... GONIN.	Dermatologie et Syphil.
Médecine générale ... GUINET.	Electro-radiologie ...
Médecine générale ... PONT.	Maladies infectieuses ...
Médecine générale ... VIGNON.	Médecine légale ...
Médecine générale ... REVOL Louis.	Médecine du Travail ..
Médecine générale ... TRAEGER.	Neuro-chirurgie ...
Médecine générale ... PLAUCHU.	Neurologie et Psychiatr.
Médecine générale ... DEVIC Michel.	Neurologie et Psychiatr.
Médecine générale ... DESPIERRES Ch.	Obstétrique
Chirurgie générale ... MARION Pierre.	Obstétrique
Chirurgie générale ... MICHAUD.	Obstétrique
Chirurgie générale ... JAUBERT	Ophtalmologie
	Orthopédie
Chirurgie générale ... SAUTOT.	Oto-rhino-laryngologie.
Chirurgie générale ... GUILLEMIN.	Pédiatrie et Puériculture
Chirurgie générale ... FRANCIILLON.	Stomatologie
Chirurgie générale ... SAUBIER.	Urologie
	DURRAND Louis.

EXAMINATEURS DE LA THESE :

Président : M. PIGEAUD ; *Assesseurs* : MM. GARIN
FRANÇOIS et DUMONT M.

La Faculté de Médecine de Lyon déclare que les opinions émises dans les dissertations qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner ni approbation, ni improbation.

A LA MEMOIRE DE MON PERE

A MA MERE

Faible témoignage de mon affectueuse reconnaissance.

A MA FEMME ET A MES ENFANTS

En gage de ma profonde tendresse.

A MES BEAUX-PARENTS

A TOUTE MA FAMILLE

A TOUS MES AMIS

A NOTRE PRESIDENT DE THESE

MONSIEUR LE PROFESSEUR PIGEAUD

Professeur de Clinique Obstétricale

Il nous a fait le grand honneur de nous confier ce travail et d'accepter la présidence de notre jury.

Qu'il veuille trouver ici l'expression de notre gratitude et de notre profond respect.

A NOS JUGES

MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ M. DUMONT

Nous lui sommes profondément
reconnaissant d'avoir accepté de juger
notre thèse.

MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ GARIN

Il nous a guidé avec précision et
bienveillance dans l'élaboration de ce
travail.

Nous le prions de croire à notre vive
reconnaissance.

MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ FRANÇOIS

Nous le remercions d'avoir accepté
d'examiner notre thèse et d'en être le
juge.

A MONSIEUR LE DOCTEUR H. GABRIEL

Il nous a inspiré le sujet de cette
thèse et a été notre guide tout au
long de ce travail.

Qu'il nous soit permis de lui témoi-
gner toute notre gratitude.

A NOS MAITRES DANS LES HOPITAUX
DE LYON ET DE DIJON

INTRODUCTION

Depuis une dizaine d'années, le rôle de la toxoplasmose a été recherché et invoqué par de nombreux auteurs dans la genèse d'accidents obstétricaux tels que morts du fœtus in utero, débilités congénitales, mortalités primaires, malformations.

Depuis 1953, Monsieur le Professeur Pigeaud fait rechercher systématiquement, à la clinique obstétricale de Lyon, les anticorps toxoplasmiques chez les mères présentant de tels accidents. 263 examens ont été de ce fait effectués au laboratoire de parasitologie de la Faculté sous le contrôle du Professeur agrégé J.-P. Garin.

C'est l'analyse des résultats de cette enquête que Monsieur le Professeur Pigeaud et le Docteur Gabriel nous ont conseillé de développer dans notre thèse inaugurale.

Nous avons adopté pour exposer ce travail, le plan suivant :

- Historique.
- Généralités sur le toxoplasme.
- Données expérimentales sur la contamination fœtale.
- Notre enquête dans laquelle nous distinguerons trois groupes d'accidents obstétricaux :
 - Les débilités congénitales;
 - Les morts du fœtus in utero;
 - Les malformations.

- Le problème de la prévention des embryopathies toxoplasmiques.
- Conclusions.

HISTORIQUE

Le toxoplasme fut découvert en 1909 par Nicolle et Manceaux chez un rongeur, le « *ctenodactylus gondii* », au cours de travaux effectués à l'Institut Pasteur de Tunis sur le « virus » du bouton d'Orient. La même année, Splendore, au Brésil, découvre un parasite analogue chez le lapin.

En 1923, Janku, un ophtalmologue tchèque, observa pour la première fois en Europe, chez un hydrocéphale de onze mois, des lésions oculaires à type de « colobome », et décrit des kystes parasitaires dans une coupe de rétine.

Il faut attendre 1939 pour qu'aux Etats-Unis, Wolf, Cowen et Paige relatent le premier cas d'encéphalo-myélite toxoplasmique congénitale, survenue chez un enfant décédé au 31^e jour, et introduisent de façon certaine la notion de toxoplasmose en clinique humaine. On ne tarda pas à s'apercevoir qu'il s'agissait là d'une affection extrêmement répandue, tant dans ses manifestations congénitales que dans sa forme acquise.

Entre ces deux grandes étapes, les recherches portèrent exclusivement sur le monde animal. Le parasite a été isolé chez un grand nombre d'animaux, souvent à l'occasion de maladies graves et mortelles.

Westphal et Finke démontrent la grande fréquence de la toxoplasmose chez le chien. Le chat et le singe semblent particulièrement résistants vis-à-vis du parasite. quant au lapin et au lièvre, ils peuvent être sujets à de véritables épidémies souvent meurtrières. Chez le rat, qui est très résistant, l'infection est en règle latente, c'est l'animal de choix pour l'expérimentation; par contre, la

souris est très sensible à la maladie, souvent mortelle en six à dix jours. Cet animal, qui ne semble présenter une toxoplasmose spontanée que très rarement (contrairement au cobaye chez lequel l'infection spontanée est très fréquente), se prête admirablement à la mise en évidence du parasite par inoculation. Les oiseaux sont infectés très largement, y compris les poules, les canards et les pigeons. L'existence de la maladie chez le mouton et chez le porc a été également démontrée. Les bovidés en sont atteints ainsi que certains carnivores (furet, renard) et rongeurs (écureuil, mulot et porc-épic).

LE PARASITE

Description et particularités.

Le toxoplasme est un protozoaire uninucléé, non flagellé, peu mobile, qui se nourrit par osmose. Étudié à l'état libre à partir du liquide d'ascite de souris infectées par voie intra-péritonéale, il affecte la forme d'un croissant avec une extrémité pointue, l'autre arrondie. Sa longueur est de 4 à 6 μ pour une largeur de 2 à 4 μ . Le noyau rond est en général près de l'extrémité arrondie, il n'est pas vésiculeux. La chromatine nucléaire constitue un réseau lâche, mais bien différencié.

Fixé sur coupe, les toxoplasmes peuvent prendre une forme arrondie. Ils sont Gram négatif. La chromatine est rouge pourpre et le cytoplasme bleu pâle.

Si le toxoplasme est parfois libre, il est situé le plus souvent dans des macrophages, des cellules épithéloïdes ou des cellules nerveuses. Il y a parfois agglomération de très nombreux parasites et enkystement dans la cellule parasitée. Le noyau de la cellule est alors refoulé ou a disparu complètement, la membrane cellulaire s'épaissit considérablement pour former une véritable capsule. Ces « pseudo-kystes » ont une taille variable. Ils apparaissent surtout en cas de toxoplasmose latente et pourraient traduire une certaine résistance de l'hôte à l'agression des parasites. Ces derniers y sont en nombre considérable, soit dispersés, soit accolés deux par deux par leur face plane ou concave.

La *bipartition* est le mode de reproduction le plus généralement admis pour le toxoplasme. Le parasite n'est

capable de se reproduire que dans les cellules vivantes. Il n'a jamais été possible de le cultiver *in vitro* dans les milieux ne contenant pas de cellules.

En *milieu extérieur*, le toxoplasme résiste peu aux agents physiques et chimiques. Il est détruit en quelques minutes par l'ébullition, la dessiccation, le changement de pression osmotique. On ne peut le conserver dans l'eau, tandis que dans le sérum salé, le lait, il survit pendant 24 heures et plus, à condition que la température soit basse. Les formes enkystées seraient plus résistantes.

La mobilité du toxoplasme a été étudiée par Manwell (1953). Il paraît être capable d'une pénétration active dans les cellules de cultures de tissus.

DONNEES EXPERIMENTALES

L'étude de la contamination intra-utérine du fœtus par le toxoplasme est malaisée dans la race humaine, parce que les mères atteintes ne présentent que très rarement des signes cliniques de la maladie. Suivant Hellbrugge, l'anamnèse ne permet de déceler des symptômes cliniques que dans 10 % des cas, encore ne sont-ils pas toujours caractéristiques. Aussi a-t-on eu recours à l'expérimentation animale. Il devenait ainsi facile de connaître le moment exact de la contamination maternelle, d'observer l'évolution de la maladie, et de déterminer les répercussions sur le fœtus.

A. — L'évolution de la toxoplasmose dans l'organisme.

Frenkel, dans une étude analytique de ses travaux, remarque l'évolution en trois phases de la maladie; une phase aiguë, subaiguë, chronique. Ces données ont pu être vérifiées par l'expérimentation, la clinique et l'anatomopathologie.

Hellbrugge (1955), tirant parti de la grande résistance du rat vis-à-vis de la toxoplasmose, suivit l'évolution de l'infection par l'inoculation de sang et d'émulsions d'organes à la souris, animal très sensible au parasite. Ainsi une injection intra-veineuse de 10 mille parasites, au rat, permet d'étudier :

1° Une *phase aiguë* caractérisée par la présence du parasite dans le sang. Elle dure 18 jours.

2° Une *phase subaiguë*, pendant laquelle les toxoplasmes ne se trouvent que dans quelques organes, et ce jusqu'à la 4^e semaine dans le poumon, et jusqu'à la 8^e semaine dans le foie et le cerveau. C'est à cette phase que le taux des anticorps atteint son maximum.

3° Une *phase chronique*, pendant laquelle les parasites se tiennent exclusivement dans le cerveau où ils demeurent pendant au moins un an.

Il faut considérer avec une attention particulière la phase aiguë de parasitémie, car à ce moment les conditions sont les plus favorables à la contamination fœtale.

Sabin et Olitzki signalent la parasitémie chez le singe, quel que soit le mode d'inoculation, pourvu qu'elle ait été extraneurale.

Prior, Cole et Docton confirment l'existence du toxoplasme dans la circulation périphérique chez une jeune femme propriétaire d'un chien mort de toxoplasmose aiguë. Ils purent isoler le parasite à partir d'un prélèvement sanguin. Cette malade ne présentait aucun symptôme clinique, le seul signe anormal rencontré chez elle étant une leucocytose à 17.000. Cathie (1954) isole les parasites par inoculation à la souris, du sang d'un enfant de 5 ans, atteint d'une forme ganglionnaire.

Selon Jacobs et Jones, cette parasitémie serait de courte durée chez l'homme. Elle apparaît à la 24^e heure en cas d'inoculation forte, elle est retardée de plusieurs jours lorsque l'inoculation est faible.

B. — La contamination du fœtus.

1° La voie transplacentaire.

L'étude expérimentale de la transmission du toxoplasme de la mère à l'enfant fut d'abord entreprise par Cowen et Wolf avec un résultat négatif sur le singe. Délaissant alors les voies habituelles d'inoculation, ils uti-

lisent la voie vaginale chez la souris gravide, qu'ils contaminent à l'aide d'un tampon de gaze infectée, ou par instillations. Ils n'obtiennent des fœtus infectés que si l'inoculation a été effectuée de 7 à 9 jours après la copulation. Après cette date, les embryons sont normaux; cependant en infectant la mère immédiatement avant la mise bas, les souriceaux développent ultérieurement une toxoplasmose. L'examen du placenta révèle des aires de nécrose, des foyers de dégénérescence sans réaction inflammatoire dans la couche syncytiale du trophoblaste, des toxoplasmes en voie de division y sont visibles.

Chamberlain, Docton et Cole isolent également le parasite chez la chienne gravide, à partir du placenta et du liquide amniotique.

Hellbrugge, en infectant des rates par voie intra-veineuse au début de la gravidité, ne trouve le parasite dans le placenta, qu'à partir du 16^e jour et dans le fœtus qu'à partir du 18^e jour. Il en est de même chez des animaux infectés massivement 10 à 20 semaines avant la copulation.

Cet auteur pense que le placenta empêche le passage du toxoplasme au début de la gravidité. Le vieillissement, entraînant une certaine dégénérescence de la barrière placentaire, permet au parasite de la franchir en deux jours.

En pathologie humaine, la transmission transplacentaire est démontrée dans plusieurs cas :

Mellgren, Alm et Kjosler (1952) ont pu isoler à deux reprises des toxoplasmes à partir de pertes utérines d'une malade qui avait auparavant accouché d'un fœtus macéré. Le placenta présentait des infarctus, des zones de nécrose avec infiltrations leucocytaires, dépôts calcaires et toxoplasmes.

Becket et Flynn (1953), après avoir étudié un nouveau-né infecté découvrent à l'examen histologique du placenta 2 kystes typiques. Hay, Moss et Ryan (1953) signalent dans deux cas de toxoplasmose congénitale, une légère infiltration cellulaire du placenta avec œdème dans un cas.

Dans l'autre, ils constatent des toxoplasmes libres ou en amas, sans réaction inflammatoire, et les interprètent comme résultant davantage de la parasitémie fœtale que de provenance maternelle.

Westphal et Palm (1953) ont obtenu un résultat positif en faisant ingérer par le hamster un placenta de fausse couche.

Dans les quelques cas mentionnés, les lésions histologiques découvertes sont toujours très discrètes et ne permettent pas de savoir comment le toxoplasme franchit la barrière placentaire. Nicolau (1953) signale que des produits microscopiquement dépourvus de parasites peuvent être virulents. Faut-il invoquer l'existence de formes filtrables de parasites ? On sait depuis longtemps que les leptospires, les trypanosomes, les hématozoaires peuvent franchir le placenta.

2° *La voie vaginale.*

Dès 1937, Wolf et Cowen ont signalé la possibilité d'une infection par voie vaginale avec extension au contenu utérin. Cependant, nous avons vu dans les expériences de Cowen et Wolf (1945) que l'infection du fœtus de la souris n'est possible que jusqu'au 9^e jour de la gestation. Il est probable que l'infection se fasse dans ce cas, par l'intermédiaire d'une parasitémie. L'expérience est à nouveau couronnée de succès lorsqu'elle est effectuée avant la mise bas, à la fin de la parturition. La toxoplasmose n'apparaît alors chez le souriceau que tardivement, et peut-être dans ce cas, la contamination fœtale s'opère-t-elle par voie vaginale.

Les organismes peuvent-ils passer à travers les membranes intactes, ou après rupture prématurée de la poche des eaux ? Schmidtke (1957) isole le toxoplasme à partir du liquide amniotique chez une jeune femme de 26 ans ayant accouché à deux reprises d'anencéphale et chez laquelle le test de Sabin et Feldmann est négatif. Cette constatation est troublante et difficile à expliquer.

3° *La contamination néonatale.*

La contamination du nouveau-né au cours de l'allaitement a été réalisée expérimentalement par Eichenwald (1948) chez les souris, par Chamberlain, Docton et Cole (1953) chez les chiens.

Couvreur pense que ce mode de contamination peut être envisagé dans deux de ses observations.

Cet auteur soulève également la notion d'une transmission de l'infection au nouveau-né par transfusion sanguine.

C. — Rapport entre le stade évolutif de la toxoplasmose maternelle et la contamination fœtale.

a) *Une infection aiguë de la mère pendant la gestation entraîne-t-elle toujours une embryopathie ?*

Gard et Magnusson (1951) citent l'observation d'une femme de 23 ans ayant présenté un syndrome infectieux au cours de la deuxième semaine d'une grossesse, accompagnée d'adénopathies cervicales, puis auxiliaires. Le dye test est positif au 1/50^e et s'accroît jusqu'à 1/4.000^e. La biopsie d'un ganglion confirme la toxoplasmose, mais l'enfant naît normalement et on ne constate chez lui que des anticorps transmis, disparaissant au 6^e mois.

D'autre part, Cowen et Wolf n'obtiennent une infection fœtale des souriceaux que dans 12,7 % des cas en moyenne et seulement si l'inoculation est faite dans les 10 premiers jours de la gravidité.

Ces faits cliniques et expérimentaux démontrent qu'une infection aiguë de la mère n'entraîne pas nécessairement une embryopathie toxoplasmique. Il est possible que la date d'infection maternelle joue un rôle important. En effet, le pourcentage des souriceaux infectés est le plus important (54,1 %) si la mère a été contaminée entre le 7^e et 9^e jour de la gravidité et ce pourcentage

augmente encore (57,6 %) avec deux inoculations les 8^e et 9^e jour. Hellbrugge (1955) obtient des embryopathies toxoplasmiques à coup sûr, en contaminant des rates 10 à 20 semaines avant la copulation, mais seulement si l'injection intraveineuse de parasites était massive (3 millions). Les rates, inoculées dans les mêmes conditions avec seulement 3 mille parasites, ont une descendance saine. L'auteur conclut que dans le cas d'une infection massive, les moyens de défense de l'organisme maternel sont insuffisants pour juguler complètement cette invasion. Il est possible que plusieurs facteurs interviennent dans la genèse des embryopathies : date de l'infection maternelle par rapport au début de la gestation, abondance de l'inoculation, pathogénicité et virulence de la souche.

b) *La toxoplasmose aiguë chez la mère est-elle obligatoire pendant la grossesse pour que se produise une embryopathie ?*

Il n'a jamais été signalé à notre connaissance, en pathologie humaine, qu'une femme donne naissance à plus d'un enfant atteint de toxoplasmose parasitologiquement vérifiée. En fait, ceci est peut-être trop absolu et il faudrait tenir compte de fausse-couches répétées, qui, dans certains cas sont peut-être imputables à la toxoplasmose (Zilliacus et Wist, Westphal et Schultze) ou d'accouchements successifs d'enfants avec des signes nets ou probables.

Mais à ce sujet l'école allemande et l'école américaine (à la suite de Sabin) sont formellement opposées.

Weinman explique la toxoplasmose fœtale en cas de maladie latente chez la mère par une rupture, lors de la grossesse, de l'équilibre existant entre les organismes virulents et le système de protection immunologique de l'organisme maternel. Il semble d'ailleurs, que cette théorie soit confirmée par les expériences de Wolf et Cowen, qui obtiennent 82 % d'infection chez les souris gravides, contre

40 % chez les femelles non fécondées et 26 % chez les animaux vierges.

Thiermann (1957) fit féconder des rates à différentes périodes avant et après une inoculation intrapéritonéale, et étudia la transmission du toxoplasme au fœtus à différents stades de la maladie. Il obtient une forte proportion (7,25 %) de descendants infectés chez les femelles inoculées entre le 2^e et le 7^e jour et seulement 0,43 % chez les femelles atteintes de toxoplasmose latente. L'expérience prouva toutefois que l'infection n'a pas été réactivée par les gestations suivantes, ni par l'administration de cortisone pendant la gravidité.

D'autre part, si la théorie de Weinman était exacte, la toxoplasmose congénitale devrait être bien plus fréquente par rapport au nombre de maladies chroniques existantes chez l'adulte. Les différentes statistiques montrent qu'à l'âge adulte les anticorps existent dans une proportion de 30 à 40 %. Ceci est variable suivant la géographie et la réaction sérologique utilisée.

Enfin, le taux des anticorps, toujours très élevé chez la mère, implique une toxoplasmose récente, et l'ensemble des auteurs pensent à l'heure actuelle, qu'une toxoplasmose acquise semble nécessaire pendant la grossesse pour qu'il y ait contamination fœtale.

ENQUETE SEROLOGIQUE

Le diagnostic de la toxoplasmose est un diagnostic difficile si on se base sur les seuls arguments cliniques. La littérature médicale rapporte bon nombre de cas de toxoplasmose congénitale, sans que la mère ait présenté les moindres symptômes durant la grossesse. Aussi, certains chercheurs ont-ils testé des femmes enceintes pour vérifier quels pouvaient être les rapports entre les sérologies toxoplasmiques et les embryopathies. Partant des données inverses, nous avons recherché tous les cas de malformations, débilités et morts du fœtus in utero rencontrés depuis 1953 dans le service de maternité de Monsieur le Professeur Pigeaud, et pour lesquelles les mères ont subi les réactions sérologiques.

Nous rappellerons brièvement dans ce chapitre :

- Les techniques sérologiques utilisées pour l'analyse des prélèvements sanguins;
- Quelques statistiques concernant les sérologies chez les femmes enceintes;
- Nous donnerons les résultats que nous avons, nous-même, observés.

I. — Les techniques sérologiques.

Deux réactions sérologiques ont été utilisées pour rechercher les anticorps toxoplasmiques des mères :

- La réaction de déviation du complément (D.C.);
- La réaction de lyse du toxoplasme (T.L.T.).

1° *La réaction de déviation du complément.*

Le principe de cette réaction est analogue au B.W. classique.

-- L'antigène est préparé à partir du culot de centrifugation de l'ascite de souris infectée par voie intra-péritonéale. Les traces de liquide d'ascite (fortement anticomplémentaires) sont éliminées par lavage au sérum physiologique et centrifugations successives. Les toxoplasmes sont lysés par congélation (à la neige carbonique) et décongélation successive.

— Le complément est du sérum de cobaye.

— Le système hémolytique comprend une suspension en sérum physiologique d'hématies de mouton fraîches (préalablement lavées) et du sérum hémolytique de Ranque.

La fixation du complément se fait par la méthode à chaud (à l'étuve à 37° pendant 1 heure).

Pour les réactions systématiques on n'utilise que trois dilutions : 1/5, 1/20, 1/40.

2° *Le dye-test de Sabin et Feldmann*, encore appelé par les auteurs français : test de lyse du toxoplasme (T.L.T.).

Principe : le cytoplasme des parasites mis en suspension dans le sérum normal, se colore par le bleu de méthylène en solution alcaline. Cette coloration ne se produit pas après l'action d'un immunsérum qui lyse les cellules. Un facteur accessoire, thermolabile, en quantité suffisante, est nécessaire à l'action des anticorps contre le parasite; le taux positif est la dilution du sérum à étudier la plus forte, capable de lyser 50 % des toxoplasmes.

La technique utilisée au laboratoire de parasitologie de la Faculté mixte de Médecine et de Pharmacie, ou les examens de notre enquête ont été pratiqués, est celle mise au point par Desmonts (Paris). Elle utilise trois éléments :

a) Une suspension fraîche de toxoplasmes issus de l'exsudat péritonéal de souris infectée.

b) Le sérum à tester en dilutions croissantes.

c) Le facteur accessoire, sérum d'enfant en général, conservé dans la neige carbonique. Ce facteur accessoire est très rare du fait de la grande fréquence des anticorps toxoplasmiques dans la population.

d) La lecture se fait sans coloration, directement au microscope à contraste de phase qui permet de voir les cellules lysées (perte de la réfringence, visibilité du noyau). Le titre limite d'activité du sérum est la dernière dilution altérant plus de 50 % des parasites.

Valeur et spécificité des tests.

La réaction de fixation du complément et le dye-test sont actuellement parfaitement au point, mais l'usage en est réservé aux laboratoires spécialisés. L'entretien d'une souche de parasites sur souris vivantes et la difficulté de se procurer le facteur accessoire pour le dye-test en limitent quelque peu la diffusion.

Ces réactions donnent néanmoins des renseignements précieux, tant qualitatifs que quantitatifs, quoique leur spécificité ait été mise en doute. Les auteurs allemands notamment, signalèrent des dye-tests positifs chez des femmes infectées par le « trichomonas vaginalis ». Mais Bor-gen et Bjornstad (1957), en effectuant des recherches sur les sérums de 13 femmes présentant de très anciennes vaginites à trichomonas, n'ont jamais trouvé un dye-test positif. Ces auteurs prouvent par ailleurs sa spécificité en opérant sur des souris infectées expérimentalement avec le « trichomonas vaginalis », dans aucun cas le dye-test ne fut positif.

L'évolution des réactions sérologiques dans la toxoplasmose maladie a été étudiée expérimentalement.

— Le dye-test est la réaction la plus précocement positive. L'anticorps spécifique (la toxoplasmolysine) apparaît

dès le 6^e jour après l'inoculation, atteint un maximum vers le 20^e jour, et s'abaisse ensuite très lentement. Il peut rester positif pendant de longues années, sinon pendant toute la vie.

— La réaction de fixation du complément n'est positive que vers le 20^e jour. Les taux des anticorps les plus élevés se situent vers le 40^e jour, ils s'y maintiennent plusieurs mois, puis diminuent progressivement et donnent des réactions douteuses pendant plusieurs années.

II. — Sérologie maternelle et grossesse.

Avec des réactions spécifiques et fidèles, le dépistage des toxoplasmoses latentes devenait possible et nombreuses sont les enquêtes épidémiologiques ainsi réalisées.

En 1957, Ranft et Haeussler (Allemagne) entreprennent une enquête sérologique portant sur 800 femmes qui se présentent aux consultations de grossesse. Sur chaque prélèvement sanguin ils pratiquent un dye-test et une réaction de déviation du complément. 308 sérums furent indiscutablement négatifs. L'étude analytique des 492 cas positifs donnent les résultats suivants :

315 sérums sont positifs au seul dye-test.

6 sérums sont positifs à la réaction de fixation du complément.

171 sérums sont positifs aux deux tests.

Les auteurs s'informent des suites et constatent que sur les 192 femmes à sérologie positive, 88,8 % accouchent d'enfants normaux, 11,2 % donnent naissance à des malformés ou des morts-nés, alors que dans le groupe des femmes à sérologie négative il y a 84,4 % d'enfants normaux, contre 15,6 % d'avortements, de mort-nés ou de malformés. Il n'y a donc pas de différences nettes entre ces deux groupes.

Malheureusement, les auteurs ne signalent pas les

taux de positivité des réactions, il eut été intéressant de vérifier quels rapports existent entre les taux d'anticorps maternels pendant la grossesse et les embryopathies. En effet, toutes les observations tendent à prouver qu'une toxoplasmose latente, peu évolutive, se traduisant par des tests faiblement positifs, n'a aucune répercussion sur l'œuf. Par contre, des tests fortement positifs témoignent d'une maladie acquise, récente, à laquelle on pourrait éventuellement rattacher les accidents obstétricaux.

D'autres auteurs ont effectué des enquêtes avec la réaction de Sabin et Feldman.

Zilliacus et Wist (1952) sur :

— 163 cas de fausses-couches ou de prématurés, trouvent 45 réactions positives;

— 19 cas d'avortements ou de prématurations avec fœtus macéré, 6 cas positifs.

— 7 cas de mort in utero répétés, 3 cas positifs.

Cependant, jamais le toxoplasme n'a été rencontré par ces auteurs dans les fœtus macérés ou morts.

Westphal et Schultz, dans 13 cas de fausse-couche ou de mort-né, sans cause connue trouvent 9 cas de réactions sûrement positives.

Gard, par contre, sur 60 cas d'avortements ou de morts du 3^e au 8^e mois, n'a que 4 cas positifs.

Seul Dontenville rapporte le cas d'un enfant mort-né au 7^e mois. L'encéphalite toxoplasmique a été vérifiée histologiquement et la réaction sérologique était très positive chez la mère 4 mois après la naissance.

Alors que Ranft et Haeussler découvrent 61,5 % de sérologies positives chez les femmes enceintes, Faure (Lyon) fait une enquête portant sur 32 femmes, ayant donné naissance à des enfants normaux. Cet auteur se sert du seul test de fixation du complément.

Il trouve :

6 réactions positives, soit 18 %.

4 sérums positifs + 1/5.

1 sérum positif ++ 1/5.

1 sérum positif +++ 1/5, ++ 1/20, ++ 1/40.

Ce dernier sérum venait d'une primipare de 21 ans en bonne santé, ayant accouché d'un enfant de 2.830 grammes (placenta 450 grammes), qui ne présentait aucune anomalie.

Parmi les femmes ayant donné naissance à des débiles, Faure trouve 21 % de sérums positifs : dans les morts de fœtus in utero 3 sérums sur 7 sont positifs, et dans les malformés 3 sérums sur 7 sont positifs également.

ACCIDENTS OBSTETRICAUX ET SEROLOGIES TOXOPLASMIQUES MATERNELLES

L'enquête réalisée par Faure en 1953, en collaboration avec le Docteur J.-P. Garin, à la Clinique obstétricale de Lyon (M. le Professeur Pigeaud), a été le point de départ d'une recherche systématique des anticorps toxoplasmiques chez toutes les femmes ayant accouché de prématurés débiles, d'enfants mort-nés et malformés.

Nous avons relevé au laboratoire de parasitologie de la Faculté mixte de Médecine et de Pharmacie (M. le Professeur Coudert), les résultats de 263 analyses, 75 furent positives à des degrés divers, soit 28,8 %.

Il nous a semblé indispensable de distinguer deux périodes, l'une allant de 1953 à 1955, l'autre de 1955 à 1958. En effet, pendant la première période, les examens furent effectués à l'aide de la seule réaction de déviation du complément, le Professeur agrégé J.-P. Garin ayant rencontré à ce moment de très grandes difficultés pour se procurer le facteur accessoire, nécessaire à la réalisation du test de lyse. Depuis 1956 ce dernier test fut pratiqué conjointement à la réaction de déviation du complément lors de chaque examen sérologique.

L'enquête porte sur le cas de mères ayant donné naissance à des *prématurés débiles*, puis sur les femmes ayant eu des *enfants morts in utero*, sur quelques autres dont les enfants étaient atteints de *diverses malformations*, enfin nous avons séparé le cas de celles qui ont accouché d'hydro ou d'anencéphales. En partant des 393 examens relevés au laboratoire de parasitologie, nous avons retrouvé et vérifié 263 observations dont voici le détail.

A. — Enfants débiles.

Ce groupe comprend deux catégories :

— Les enfants dont la débilité s'explique par les maladies de la mère.

— Les débilités inexpliquées.

1° *Les débilités pouvant être expliquées par une maladie maternelle.*

Nous avons trouvé 38 observations de femmes ayant donné naissance à des enfants débiles pour des raisons diverses : placenta prævia (12), néphropathies gravidiques (3), néphrites chroniques (4), hypertension artérielle essentielle (2), syphilis (4), cardiopathies, incompatibilité de groupe, gémellité, etc...

Sur ces 38 observations, 8 sont positives, soit 21 %.

a) Sérums analysés à l'aide de la seule réaction de D.C. 32 sérums de mères ayant donné le jour à des prématurés débiles ont été testés avec la réaction de déviation du complément, 4 sont positifs, soit 12,5 %.

1 sérum est positif + 1/5 (cirrhose de la mère).

3 sérums sont positifs + 1/20
néphropathie gravidique
placenta prævia
maladie de Recklinghausen.

Les taux d'anticorps très bas ne permettent pas de conclure que la toxoplasmose soit en cause.

b) Sérums analysés par la pratique conjointe de la réaction D.C. et du T.L.T.

Sur 6 sérums testés à l'aide des deux réactions, 4 sont positifs et se répartissent ainsi :

2 sérums avec	D.C. — T.L.T. + 1/20 (placenta prævia dans les 2 cas).
1 sérum avec	D.C. — T.L.T. + 1/200 (gémellaire).
1 sérum avec	D.C. + 1/5. T.L.T. +++ 1/20 (gémellaire bivitelline).

Là encore, les réactions ne sont que faiblement positives et quoique la gémellité ait été signalée comme facteur favorisant la toxoplasmose congénitale, il nous semble abusif de vouloir attribuer, dans les 2 cas précédents, la débilité au toxoplasme, surtout en l'absence d'examen sur l'enfant.

2) *Les débilités inexplicées.*

Nous avons trouvé 83 sérums de mères de nouveau-nés débiles, prématurés pour la plupart, 18 d'entre eux contenaient des anticorps antitoxoplasmiques, soit 24 %.

a) Sérums testés par la seule réaction de D.C.

56 sérums de mères ont été testés avec la réaction de déviation du complément. Parmi eux 14 sont positifs, soit 25 %.

6 sérums maternels avec D.C. + 1/5.

8 sérums maternels avec D.C. + 1/20.

Dans ce groupe, les réactions positives sont nombreuses et atteignent des taux plus élevés que précédemment. Toutefois, ces taux n'atteignent pas des intensités telles que l'on puisse incriminer avec certitude le toxoplasme.

b) Sérums testés par la pratique conjointe des deux réactions.

Les sérums de 27 autres mères ont été analysés avec les deux tests, 4 d'entre eux sont positifs.

2 sérums maternels avec	D.C. — T.L.T. + 1/20
1 sérum maternel avec	D.C. — + 1/5 T.L.T. + 1/20
1 sérum maternel avec	D.C. + 1/80 T.L.T. + 1/5000

Nous rapportons l'observation de ce dernier cas, il s'agit d'une toxoplasmose congénitale certaine. Les taux d'anticorps relevés dans les trois autres cas sont trop bas pour être valablement retenus.

OBSERVATION N° 1.

R..., 25 ans, Lyon. Secondigeste.

1^{er} accouchement 1949 : fille 3.680 g. A.S.A.T. en bonne santé.

2^e grossesse très bien supportée. Au 2^e mois, la mère va vivre pendant 15 jours dans une ferme de la Basse-Ardèche où il y avait des animaux. Mais aucun d'eux n'est mort. Par contre, au début de la même grossesse, la malade a présenté une angine avec adénopathie cervicale rétro-auriculaire bilatérale. Le médecin qui l'a examiné n'a pas noté de splénomégalie. La malade a l'habitude de manger de la viande très saignante. En fin de grossesse, accidents marqués par des pertes de sang abondantes.

Accouchement le 6-2-1956 (20 jours avant terme) d'un prématuré de 2.450 g. Placenta 600 g.

18-2 : L'enfant reste hypothermique, on est frappé par une microphthalmie. On demande une radiographie du crâne, un examen oculaire, une recherche des anticorps toxoplasmiques.

Examen ophtalmologique (Pr Bonnet) : Microphthalmie de l'œil gauche en rapport avec un pseudogliome. On aperçoit en effet à travers la pupille immobile le reflet blanc grisâtre de l'œil de chat amaurotique. Il ne s'agit pas d'une fibroplasie rétrocrystallinienne, mais bien d'un pseudogliome.

20-2. Dr Bonnamour : Essai de dilatation sans succès.

Œil droit : Reliquat d'iridocyclite fœtale. Chambre antérieure aplatie. Le F.O. s'éclaire, mais n'est pas visible.

Œil gauche : Chambre antérieure profonde. Reliquat d'iridocyclite.

— Microcornée bilatérale.

Radiographie du crâne : Il existe des calcifications importantes dans la région du chiasma et des calcifications en chapelet sur le pourtour de la région occipitale.

5-3-56 : Examen neurologique (Dr Garin) : Paraplégie des deux membres avec conservation des achillien droit vif, achillien gauche moins vif. Pas de mouvements des membres inférieurs après les stimulations cutanées habituelles. On note également une paralysie faciale droite avec asymétrie de la bouche au cri.

Examen abdominal : ni foie, ni rate.

Tour de tête : 37 cm.

Traitement : Rovamycine 40 mg./kg. (125 mg./jour).

Bien supporté pendant une semaine, puis incidents de vomissement. L'enfant entre au service de médecine infantile (Pr Bernheim).

18-3-56 : B.W. —

Groupe A2, Rh+

Urines :

sucres 0 ; albumine 0 ; acétone 0.

cytologie : quelques leucocytes, quelques phosphates.

L.C.R. :

Albumine : 3 g.

Glycorachie : 0,37 g.

Chlorures : 0,78 g.

Culture stérile. Examen direct : pas de microbes ni de B.K.

Nageotte : 60 éléments blancs.

polynucléaires 4 %

lymphocytes 84 %

cellules endothéliales : 12 %.

Liquide xanthochromique.

(Dr François). L'enfant présente des signes neurologiques avec une grande hypotonie généralisée à type de paralysie flasque avec abolition des réflexes sans signe de Babinski. Les bras sont hypotoniques, mais ils bougent. Hypotonie de la

nuque et légère polypnée. *Foie et rate sont augmentés de volume.*

Radiographie pulmonaire (20-3) : Atteinte pulmonaire avec aspect de pneumonie interstitielle du lobe supérieur droit. On note également un aspect irrégulier de la silhouette cardiaque.

E.C.G. sans modifications.

22-3 : Etalement du ventre qui a l'aspect d'abdomen de batracien. Muscles mous. La rate fait saillie dans l'hypochondre gauche. De même pour le foie à droite. Respiration superficielle, teint très pâle, yeux de plus en plus enfoncés.

Dans les jours qui suivent et sous traitement (Adiazine : 0,75 g. et Rovamycine 0,25 g.), amélioration de l'état général. Disparition de la pneumonie interstitielle.

L.C.R. : 23 éléments blancs, rares hématies, monocytes 90 % ; lymphocytes 10 %.

21-4 (Dr Lenoble) : L'état général est bon, augmentation régulière du poids, 30 g. par jour. Mais incidents de diarrhées et vomissements cédant à l'arrêt des antibiotiques. La paralysie évolue vers la spasticité.

Le traitement a été abandonné par les parents qui se confient à divers guérisseurs et l'enfant meurt à 9 mois à domicile (pas de vérification).

Recherche des anticorps toxoplasmiques :

(Accouchement 6-2).

	Mère	Enfant	Père
25-2	D.C. + 1/40 T.L.T. ++++ 1/5000	+ 1/40 ++ 1/500	non pratiqué
7-3	D.C. ++++ 1/80 T.L.T. ++++ 1/5000	+ 1/40 +++ 1/500	+ 1/20 ++ 1/500
	D.C. non pratiqué sang T.L.T.	++ 1/5 ++++ 1/500	non pratiqué
20-3	D.C. non pratiqué LCR T.L.T.	— ++++ 1/20	non pratiqué

Résumé : Prématuro débile. Microphthalmie de l'œil gauche en rapport avec un pseudogliome. Calcifications intra-

crâniennes. Paralyse flasque évoluant vers la spasticité. Pas d'hydrocéphalie, mais méningite.

Vers la 6^e semaine, pneumonie interstitielle et hépatosplénomégalie. Sérologie toxoplasmique très positive.

La mère ne présente aucun signe clinique, mais pertes rouges à la fin de la grossesse (Couvreur signale des métrorragies dans 3 cas de toxoplasmose congénitale). Sérologie toxoplasmique très positive.

Conclusion : Il s'agit d'une toxoplasmose congénitale certaine, bien que non prouvée parasitologiquement.

CONCLUSION.

En se basant sur les résultats globaux obtenus dans chaque groupe, il apparaît que les sérologies toxoplasmiques maternelles sont positives en proportions comparables dans les cas de débilités infantiles inexplicées (24 %) et dans les cas où une maladie maternelle (autre que le toxoplasme) peut être invoquée (21 %). Les pourcentages, sans être aussi éloquents que ceux rencontrés dans les cas de mort de fœtus in utero, retiennent néanmoins l'attention surtout quand on les compare aux résultats d'une enquête systématique réalisée par Faure chez des donneurs de sang, issus d'un même groupe social et d'âge comparable, qui ne montrait que 8 % de sérologies toxoplasmiques positives.

B. — Morts du fœtus in utero.

Nous distinguerons de même deux groupes :

— Les morts du fœtus in utero pouvant être expliqués par une maladie maternelle caractérisée.

— Les morts du fœtus in utero inexplicées.

1° LES MORTS DU FŒTUS IN UTERO EXPLIQUÉES.

Ce groupe comporte des morts du fœtus in utero dues à des maladies telles que : hypertension artérielle essen-

tielle, néphropathies gravidiques, cardiopathies et dystocies.

Nous avons relevé 42 observations, dans 5 d'entre elles nous avons trouvé des réactions positives, soit 12 %.

a) Sérums testés par la seule réaction de D.C.

15 cas ont été examinés, 3 d'entre eux sont positifs.

2 sérums positifs avec D.C. + 1/5.

1 sérum positif avec D.C. + 1/20.

b) Sérums testés par la pratique conjointe des deux réactions.

Ce groupe est plus important et comprend 27 cas dont 2 sont positifs.

1 sérum maternel est positif au T.L.T. + 1/200;
D.C. —

1 sérum maternel est positif au T.L.T. + 1/20;
D.C. + 1/5.

L'intensité des réactions est faible et ne permet pas d'invoquer la toxoplasmose pour expliquer les embryopathies, surtout en présence de causes bien reconnues.

2° LES MORTS DU FŒTUS IN UTERO INEXPLIQUÉES.

Ce groupe comporte 53 cas dont 22 sont positifs, soit 41,6 %.

a) *Sérums testés par la seule réaction de D.C.*

Sur 24 analyses dont nous avons vérifié les observations, 9 s'avèrent positives, soit 36 %.

5 réactions sont positives avec D.C. + 1/5.

1 réaction est positive avec D.C. + 1/20.

3 réactions sont positives avec D.C. + 1/40.

Nous retiendrons les observations se rapportant aux trois dernières réactions qui seules témoignent d'un taux d'anticorps maternels assez important pour faire penser à une toxoplasmose récente.

OBSERVATION N° 2.

V..., 26 ans. 3^e grossesse.

2 accouchements normaux. Enfants vivants, en bonne santé.

La mère fait un séjour de 6 jours dans le « Service de Pathologie de la Grossesse » pour baisse de l'état général (3 mois avant la date probable de l'accouchement). On constate une augmentation du liquide amniotique.

Urines : sucre, albumine, acétone : 0. Pas d'hypertension.

Repart en bon état général.

Accouche spontanément 2 mois avant terme d'un fœtus macéré de 1.950 g. Placenta : 950 g.

Vérification du fœtus : Importante ascite, hépatomégalie avec foie en voie de liquéfaction, impondérable. Pas de malformations cliniquement décelables. L'examen histologique est impossible du fait de l'autolyse.

Groupes sanguins : Mère : ORh+ ; Père : ORh+.

Test de Coombs : négatif. Recherche d'anticorps irréguliers (avec les globules du mari) : Coombs indirect : négatif. Absence d'iso-immunisation irrégulière.

Toxoplasmose (sérum de la mère).

D.C. : +++ 1/40.

Résumé : Grossesse bien supportée jusqu'à six mois, puis baisse de l'état général fugace avec début d'hydramnios. Accouchement prématuré à 7 mois d'un macéré avec ascite et hépatomégalie. Placenta : poids très supérieur à la normale.

Discussion. — La sérologie très positive chez la mère témoigne d'une toxoplasmose acquise récente. Les lésions hépatiques du fœtus, de même que l'ascite sont en faveur d'une contamination intra-utérine. L'augmentation du poids du placenta, sans être constante, se rencontre assez fréquemment dans les toxoplasmoses congénitales (J.-P. Garin, Couvreur).

On peut admettre dans ce cas que la toxoplasmose est responsable de la mort du fœtus.

OBSERVATION N° 3.

M..., 19 ans, Lyon.

Première gestation. A 8 mois, la malade présente une petite hémorragie de sang rouge.

Accouchement spontané à terme d'un nouveau-né macéré de 2.550 g. Placenta : 550 g.

B.W. : négatif. Groupe sanguin (mère) : ORh+ ;
(père) : Rh+

Toxoplasmose (sérum maternel) :

D.C. : +++++ 1/5 +1/20 +1/40

Discussion. — Le placenta est normal, mais nous retrouvons (comme dans l'observation N° 1) les pertes de sang rouge à la fin de la grossesse, ajoutées à la sérologie très positive, elles permettent d'avoir quelques présomptions pour une embryopathie toxoplasmique.

OBSERVATION N° 4.

L..., 28 ans.

7^e gestation.

2 garçons et 2 filles en bonne santé.

1 enfant décédé à 6 mois de bronchopneumonie.

1 garçon paralysé.

Grossesse actuelle. Vomissements dans les deux premiers mois.

B.W. : négatif.

Groupe sanguin : ORh+

Accouchement à 6 mois et demi d'un macéré de 1.350 g.; placenta 300 g. (petit, rougeâtre).

Vérifications : Enfant dans un état de macération avancée, décollement épidermique. Autopsie négative. Examen de placenta négatif.

Toxoplasmose (sérum maternel).

D.C. : ++++1/5; ++1/20; +1/40. T.L.T. : non pratiqué.

A part la sérologie, nous n'avons là aucun élément qui puisse faire penser à la toxoplasmose.

b) *Les sérums testés par les deux réactions*

sont au nombre de 29, dans les cas de mort du fœtus in utero inexpliquées, 13 d'entre eux sont positifs, soit 44,8 %.

10 sérums sont positifs avec D.C. —, T.L.T. + 1/20.

3 sérums sont positifs avec D.C. + 1/5, T.L.T.
+++ 1/20.

Les trois dernières réactions se rapportent aux trois observations suivantes qui, la sérologie toxoplasmique de la mère mise à part, ne présentent à notre avis aucun élément en faveur d'une incidence de la toxoplasmose sur le fœtus. Nous citons ces observations à titre purement documentaire.

OBSERVATION N° 5.

E..., 41 ans, Lyon. 2^e grossesse.

Il y a 11 ans : Eclampsie et mort du fœtus.

Grossesse actuelle :

B.W. négatif.

Groupe sanguin A1 Rh+

Tension artérielle : 11/6,5.

Pas d'albumine.

Mort du fœtus in utero au 8^e mois ; grossesse prolongée malgré une tentative d'accouchement provoqué médicamenteux. Finalement accouchement spontané 40 jours après terme d'un macéré de 1.100 g.; placenta 140 g.

Vérification du fœtus : négative.

Toxoplasmose : D.C. +1/5 ; T.L.T. : ++++1/20.

OBSERVATION N° 6.

B..., 25 ans, Saint-Julien-de-Maurienne.

Groupe sanguin A2 Rh+.

B.W. négatif.

Primigeste sans antécédents pathologiques.

Pas d'albuminurie, ni hypertension artérielle.

Mort du fœtus in utero, 1 mois avant terme avec accou-

chement spontané d'un macéré de 1.730 g. Placenta 250 g. (infarctus macroscopique).

Vérification anatomo-pathologique : pas de malformations macroscopiques.

Toxoplasmose (sérum maternel). D.C. $+1/5$; T.L.T. : $++1/20$.

OBSERVATION N° 7.

D..., 27 ans, Villeurbanne.

Primigeste.

Ni albumine, ni hypertension artérielle.

Antécédents pathologiques : tuberculose pulmonaire traitée par P.N.O. Bon état pulmonaire actuel.

Accouchement : mort inexpliquée du fœtus au cours du travail.

Fœtus : 3.380 g. Placenta 680 g.

Autopsie : cerveau congestif, mais pas d'hémorragie. Gros foie de 220 g., congestif à la coupe. Surrénales normales. Poumons non déplissés, cœur normal.

B.W. négatif.

Groupe sanguin. Mère O Rh—; père O Rh+

Recherches d'anticorps anti-Rh négatives.

Toxoplasmose (sérum maternel). D.C. $+1/5$. T.L.T. $+1/20$

CONCLUSION :

Nous retrouvons dans ce groupe le même phénomène que précédemment, c'est-à-dire que les pourcentages de sérologies positives sont plus importants dans les cas où la mort du fœtus est restée inexpliquée. En effet, dans les morts du fœtus in utero expliquées, nous trouvons 12 % de mères ayant des anticorps antitoxoplasmiques contre 41.6 % dans les cas de morts du fœtus in utero inexpliquées.

Le nombre des sérums présentant des taux d'anticorps élevés reste faible et on ne peut guère conclure, sauf peut-être dans 2 cas (observations 2 et 3) à une intervention du toxoplasme.

Il faudrait pour cela un argument histologique au

cours d'une vérification du placenta ou de l'enfant mort. Mais là dessus, nous n'avons pas pu recueillir de renseignements, la macération ayant empêché dans la plupart des cas l'examen histopathologique.

Néanmoins, le chiffre de 18 % de cas positifs rapporté par Faure chez des mères ayant donné le jour à des enfants normaux, donne une certaine valeur à celui de 41,6 % trouvé chez des mères qui ont accouché d'enfants morts in utero. Il n'est pas exclu que la toxoplasmose soit en cause dans certains cas.

C. — Malformations du nouveau-né.

Les 24 cas de malformations autres que les hydrocéphalies et anencéphalies que nous avons pu relever se répartissent ainsi : 5 cas de malformations multiples, 4 malformations cardiaques, 3 hernies diaphragmatiques, 3 malformations des voies urinaires (2 hypospadias), 1 colobome de l'iris, 1 cas de pied bot, 1 cas de reins polykystiques, 1 sténose duodénale, 1 malformation intestinale, 2 malformations de la main, 1 bec de lièvre et 1 fissure palatine.

Sur ces 24 cas, 7 sont positifs, soit 29,1 %.

a) 14 sérums de mères de tels enfants ont été testés à l'aide de la réaction de déviation du complément, 7 furent positifs.

4 sérums + 1/5	2 malformations cardiaques
	1 atrophie de la main droite
	1 hernie diaphragmatique
2 sérums + 1/20	1 malformation cardiaque
	1 fissure palatine
1 sérum + 1/40	hypospadias

Nous relatons les observations se rapportant aux trois dernières réactions, parce que seul dans ces cas la posi-

tivité des réactions est assez importante pour retenir l'attention.

OBSERVATION N° 8.

T... 23 ans.

5^e gestation, accouchement spontané à terme.

Enfant 3.100 g. Placenta 360 g.

Hypospadias banal.

Toxoplasmose (sérum maternel) :

D.C. ++1/5; +1/20; +1/40.

OBSERVATION N° 9.

M..., 24 ans.

2^e gestation : au premier accouchement, enfant normal de 2.700 g. Accouchement spontané à terme d'un enfant de 3.400 g. Placenta 700 g. L'enfant naît cyanosé et meurt 24 heures après.

A la vérification, on ne trouve au cœur qu'un seul ventricule, l'aorte et l'artère pulmonaire sont à peine séparés par un éperon musculaire, imperforations de l'orifice aortique.

B.W. négatif.

Rh—

Toxoplasmose (sérum maternel). D.C. ++1/5; +1/20.

OBSERVATION N° 10.

G... 44 ans, Saint-Priest.

A eu 8 accouchements normaux spontanés d'enfants en bonne santé.

Néphropathie gravidique : tension artérielle 17/10.

L'enfant naît cyanosé, une cyanose intense persiste dès qu'on interrompt l'oxygène. Quelques heures après la naissance, il présente un purpura aux paupières et à la face externe des avant-bras. Pas de raideur, pas d'ictère. Le foie et la rate ne sont pas perçus. Quelques heures après, l'enfant se raidit, pousse des cris pendant deux minutes environ et meurt.

Examens pratiqués :

T.S. 4 minutes; T.C. 6 minutes.

Erythroblastes : 40 %.

Vérification : grosse malformation cardiaque.

Toxoplasmose (sérum maternel) : D.C. +1/5; +1/20.

b) Parmi les 10 sérums examinés à l'aide des deux réactions D.C. et T.L.T., nous n'avons relevé aucune réaction positive.

Hydrocéphales et anencéphales.

a) *Hydrocéphales.*

Parmi les 9 cas relevés, 2 mères présentent des sérologies toxoplasmiques positives au 1/5 avec la réaction de déviation du complément et au 1/1.000 et 1/20 avec le T.L.T. et D.C.

OBSERVATION N° 11.

G..., 40 ans.

8^e grossesse.

4 enfants vivants en bonne santé. 3 mortalités primaires.

Rupture prématurée des membranes. La tête reste haute.

Extraction, après version podalique, d'un hydrocéphale de 3.500 g. Placenta 550 g.

Groupe sanguin A2 Rh+.

B.W. Kahn douteux; Meinick —

Toxoplasmose :

8-2 :	D.C. +1/5	T.L.T. +1/20.
11-2 :	D.C. +1/5	T.L.T. +1/20.

Bien que l'hydrocéphalie n'ait pas de cause connue, il ne semble pas que la toxoplasmose soit responsable.

OBSERVATION N° 12.

A..., 29 ans.

Accouchement prématuré d'un hydrocéphale de 2.100 g.
Placenta 600 g.

Toxoplasmose (sérum maternel) :

D.C. +1/5; T.L.T. +1/20.

b) *Anencéphales.*

Nous avons trouvé 7 cas d'anencéphalies. 3 mères présentent une sérologie faiblement positive.

D. — Morts apparentes

Les enfants nés dans le service en état de mort apparente et dont les mères ont eu un examen sérologique, sont au nombre de 7. Un cas seulement est positif.

Il s'agit d'une primipare de 21 ans, avec un bassin légèrement aplati. La présentation est un siège; dystocie des épaules.

Enfant 3.200 g. Placenta 550 g.

Toxoplasmose (sérum maternel). D.C.— T.L.T. ++1/20.

Conclusion : La toxoplasmose n'a pu intervenir en aucun cas.

Il ressort de cette enquête systématique, que les anticorps toxoplasmiques se retrouvent dans le sérum des femmes ayant présenté des accidents obstétricaux, dans des proportions légèrement plus importantes (28,8 %) que chez des femmes d'un groupe témoin ayant accouché normalement (18 %). Mais l'analyse de l'intensité des réactions montre que les positivités faibles sont la majorité, et nous n'avons retrouvé que 5 réactions de déviation du complément positives au 1/40.

L'une intéresse la mère d'un prématuré débile (observation N° 1, Toxoplasmose congénitale), trois autres se rapportent aux cas de morts du fœtus in utero (observations N° 2, 3 et 4), et la cinquième se trouve chez la mère d'un malformé (observation N° 8, hypospadias).

En éliminant ce dernier cas, où il semble que la toxoplasmose maternelle n'a pas eu de répercussion sur le fœtus, il reste 4 cas où l'embryopathie pourrait être due au toxoplasme.

Dans les autres cas positifs, les taux d'anticorps maternels sont trop faibles pour que la toxoplasmose puisse être incriminée de façon formelle. Il faudrait pour avoir une certitude, que l'examen sérologique de la mère soit complété par des recherches sur le fœtus.

Dans le groupe des prématurés débiles, la mortalité primaire fréquente ne permet pas de suivre chez l'enfant la courbe du taux des anticorps, et par conséquent, rend impossible la distinction entre les anticorps transmis par la mère (qui disparaissent au 6^e mois) et les anticorps acquis de l'enfant. Dans ce cas il faudrait un examen histologique du nouveau-né mort pour affirmer la toxoplasmose congénitale.

Par contre, dans les cas de morts du fœtus in utero, suivis d'accouchements de macéré, l'examen histologique

étant impossible à réaliser, l'isolement du parasite par inoculation à l'animal, à partir d'organes du fœtus, nous semble la seule méthode capable de prouver l'embryopathie toxoplasmique.

En somme, le seul examen sérologique chez les mères, qui permet à la rigueur de déceler les maladies acquises récentes, n'a qu'un intérêt limité en matière d'embryopathie toxoplasmique, s'il n'est pas complété par une vérification histopathologique du placenta et du fœtus.

PROBLEME DE LA PREVENTION DES EMBRYOPATHIES TOXOPLASMIQUES

I. — Pourcentage des sérologies maternelles positives et proportion des embryopathies.

Nous avons vu, que seules les toxoplasmoses maternelles acquises au début ou pendant la grossesse peuvent provoquer de embryopathies. A ce stade les anticorps atteignent des taux très élevés dans le sérum de la mère, taux qui se traduisent par des réactions fortement positives.

Partant de cette donnée nous avons recherché dans les résultats de l'enquête réalisée depuis 1953, à la clinique obstétricale de Lyon, les réactions de déviation du complément qui sont positives aux dilutions de 1/20 et 1/40. Nous n'avons relevé que 7 sérologies maternelles positives au 1/40 et 15 autres positives au 1/20, alors que les examens portèrent sur les sérums de 263 mères ayant eu des accidents obstétricaux et sur 32 femmes ayant donné le jour à des enfants normaux.

Ces résultats se répartissent ainsi :

Dans les 7 cas où la réaction de déviation du complément est positive au 1/40, nous trouvons :

- 1 toxoplasmose congénitale
- 3 enfants morts in utero
- 3 enfants normaux.

Dans les 15 cas où la réaction de déviation du complément est positive au 1/20, nous trouvons :

11 débilités congénitales

2 malformations

2 morts-nés.

Ce qui revient à dire que la toxoplasmose est responsable d'une prématuration et débilité, qu'elle a pu intervenir dans 3 morts du fœtus in utero, et que sa responsabilité peut être envisagée dans quelques-uns des 15 autres cas.

Dans 3 cas où la mère présentait une toxoplasmose acquise pendant la grossesse, le fœtus n'a pas souffert. Ces résultats s'échelonnent sur une période de 6 ans. Or, en 6 ans, quelques 15.000 femmes ont accouché à la clinique obstétricale de Lyon. Le pourcentage d'accidents obstétricaux imputables à la toxoplasmose est donc peu important, soit 19 cas au maximum sur 15.000, dont 4 cas presque certains.

Pourcentage de femmes présentant un titre élevé d'anticorps toxoplasmiques pendant la grossesse.

Sur ces 15.000 femmes, la presque totalité a eu des accouchements normaux. En pratiquant à la dilution de 1/20, une réaction de déviation du complément systématique, lors des examens de grossesse, et en considérant que Faure avait trouvé 3,12 % de sérologie positive au 1/20, il est probable qu'on eut trouvé 468 mères présentant des anticorps décelables à cette dilution.

Or, sur ces 468 femmes, 19 seulement ont présenté des accidents obstétricaux, dont quelques-uns sont peut-être d'origine toxoplasmique.

II. — Importance des mesures à prendre pour prévenir les embryopathies toxoplasmiques.

Donc, pour prévenir les accidents survenus dans 19 cas, il eut fallu pratiquer systématiquement une réaction de déviation du complément à la dilution de 1/20 sur 15.000 sérums ; et éventuellement traiter ensuite les 468 femmes ayant présenté une sérologie positive.

A première vue les moyens mis en œuvre pour prévenir une toxoplasmose congénitale et trois morts du fœtus in utero semblent disproportionnés par rapport aux résultats. Mais en comparant ces pourcentages à ceux obtenus dans le dépistage de la syphilis, on constate que les proportions sont les mêmes. En effet, sur 1.300 B.W. pratiqués en 1958, 10 réactions étaient positives. Le prix de revient serait également comparable à celui des sérologies syphilitiques.

Critique. — Il faut cependant faire quelques restrictions quant à l'efficacité de telles recherches dans la prévention des embryopathies toxoplasmiques. Si la syphilis maternelle évolutive et non traitée donne des maladies fœtales de façon quasi constante, il n'en est pas de même pour la toxoplasmose. Par ailleurs, l'infection maternelle peut survenir après la consultation du troisième mois de grossesse. Enfin on ne sait pas si le traitement de la mère protège efficacement le fœtus.

En conclusion, les données dont nous disposons actuellement sont trop incomplètes pour que l'on puisse se faire une idée précise sur le problème de la prophylaxie toxoplasmique. Il faudrait pratiquer systématiquement pendant un an au moins, une réaction de déviation du complément sur les sérums des consultantes se présentant au premier examen de grossesse. Pour procéder à l'analyse des sérums, il suffirait d'une seule dilution au 1/20 en utilisant pour la sérologie toxoplasmique le sérum servant à la recherche des anticorps syphilitiques.

CONCLUSIONS

Après avoir rappelé l'histoire de la toxoplasmose et cité succinctement les données morphologiques et biologiques du parasite, nous relatons les notions expérimentales et cliniques actuelles sur la contamination intra-utérine du fœtus. Nous rapportons ensuite les résultats de l'enquête sérologique effectuée à la Clinique Obstétricale de Lyon.

Les recherches portent sur 263 observations relevées en série à la Clinique Obstétricale depuis 1953 et concernent :

- 121 prématurations

 - 95 morts du fœtus in utero

 - 40 malformations de natures diverses dont 11 hydrocéphalies et anencéphalies.

 - 7 cas de morts apparentes devenues rapidement des morts réelles.

Les réactions utilisées pour la recherche des anticorps toxoplasmiques dans les sérums maternels ont été les suivantes :

- la réaction de déviation du complément, dont le principe est celui du B.W. classique.

- le dye-test qui met en jeu des anticorps différents de ceux du précédent, mais sa spécificité paraît égale au premier.

Alors que la fréquence globale des réactions positives à la toxoplasmose est de 8 % environ chez les donneurs de

sang lyonnais et de 18 % chez les femmes ayant accouché normalement (Thèse de Faure, Lyon, 1953). nos résultats sont les suivants :

28,8 % des femmes ayant présenté des accidents obstétricaux, dont le détail suit, présentent des réactions sérologiques à la toxoplasmose positives.

— Prématurations et débilités paraissant expliquées par une maladie de la mère ou un accident du côté de l'œuf (38 cas) : 21 %.

— Prématurations et débilités sans cause reconnue (83 cas) : 24 %.

— Morts du fœtus in utero paraissant expliquées par une maladie maternelle caractérisée (42 observations) : 12 %.

— Morts du fœtus inexplicées (53 observations) : 41,6 %.

— Malformations fœtales (40 cas) : 27,5 %.

dont :

— hydrocéphales : 2 cas positifs sur 9;

— anencéphalies : 3 cas positifs sur 7;

--- cas de mort apparente devenue rapidement des morts réelles : 1 cas positif sur 7.

Il est intéressant de noter, qu'à propos de 76 cas positifs du point de vue sérologie maternelle, la toxoplasmose fœtale ne peut être affirmée qu'une seule fois (enfant suivi longtemps après sa naissance et présentant des sérologies très positives à la toxoplasmose).

Dans trois autres cas, les réactions sérologiques chez les mères étaient si fortement positives, que les spécialistes admettent alors la réalité de la toxoplasmose fœtale avec une très grande probabilité. Dans tous les autres cas, la toxoplasmose est simplement possible, et de nos recherches nous ne voudrions retenir qu'un seul fait, parce qu'il nous

paraît particulièrement intéressant, à savoir qu'à propos de 53 observations de morts inexpliquées du fœtus in utero au voisinage du terme, le pourcentage (41,6 %) des réactions sérologiques positives chez la mère est particulièrement élevé et hautement significatif.

Vu :

Le Doyen,

H. HERMANN.

Vu :

Le Président de la Thèse,

PIGEAUD.

Vu et permis d'imprimer :

Lyon, le 16 Janvier 1959

LE RECTEUR, PRÉSIDENT DU CONSEIL DE L'UNIVERSITÉ,

A. ALLIX.

BIBLIOGRAPHIE

- ANDREAS H. — Toxoplasmosis und Missbildungen. *Zbl. Gyn. Leipzig*, 75, 1700-9, 1953, N° 43.
- BECKETT et FLYNN. — Report of two new cases, with a classification and with a demonstration of the organisms in the human placenta. *New. Eng. J. Med.* 1953.
- BORGEN et BJORNSTAD. — On the specificity of the toxoplasma Dye-test. *Act. Path. et Microb. Scandinavica* 41, 361-4, N° 5, 1957.
- CATHIE (I.A.B.). — Toxoplasma adenopathy in a child with isolation of the parasite. *Lancet* 1954, 115-116, 68, 29.
- CHAMBERLAIN, DOCTON et COLE. — Toxoplasmosis. Intrauterin infection in dogs premature birth and presence of organism in milk. *Proc. Soc. Exp. Biol*, 82, N° 2, 198-200, 1953.
- COUVREUR J. — Etude de la toxoplasmose congénitale (A propos de 23 observations). *Thèse Paris* 1953.
- COWEN WOLF. — Experimental congenital toxoplasmosis.
- 1) The vagina an a foetal of entry of toxoplasma in the mouse. *J. Exp. Med.* 92, 393-402, 1950.
 - 2) Transmission of toxoplasmosis to the placenta and foetus following vaginal infection in the pregnant mouse (*Ibidem* 403-16).
 - 3) Toxoplasmosis in the offspring of mise infected by the vaginal route. Incidence and manifestations of disease (*Ibidem* 417-29).
- Experimental congenital toxoplasmosis lesions in offspring of mise infected with toxoplasma by vaginal route; observations on associated hepatic injury *J. Neuropath. et Exper. Neurol.* 10, 142-157, 1951.
- DONTENVILLE. — Intrauteriner Fruchttod und Toxoplasmose. *Geburtsh. und Fraenheilk*, 2° année, Heft 9, 792-99, sept 1951.

DONTENVILLE et FINKEL. — Zum Problem der Toxoplasmose in der Gravidität und zur Frage der Spezifität der serologischen Untersuchungen der infizierten Mutter. *Medizinisch. Stuttgart* 906-9, N° 27, juin 1954.

EICHENWALD. — Human toxoplasmosis. *Cornell M. J.*, 4, 8-15, 1949.

— Experimental toxoplasmosis :

1) Transmission of the infection in utero and through the milk of lactation female mice. *Am. J. Dis. Childr.* 76, 307-15, 1948.

2) New Phenomenon : production of recurrent parasitemia in chronic toxoplasmosis by the infection of patent specific anti sera and its inhibition by corticotropin (ACTH) and cortisone. *Ann. J. Dis. Childr.* 1952, 83, 1, 73-75.

FAURE P. — La toxoplasmose humaine. Epidémiologie enquête sérologique. *Thèse Méd. Lyon*, 1953.

FINKE L. — Geburtshilfliche Vorsorge bei verdacht auf Toxoplasmose. *Zbl. Gyn.* 80, 1 mars 1958, p. 325-30.

GARD et MAGNUSSON. — A glandular form of toxoplasmosis in connection with pregnancy. *Acta Med. Scandinavica* 141, 59-64, 1951.

GARIN J.P. — Etude du toxoplasme et de la toxoplasmose humaine acquise. *Thèse Méd. Lyon* 1953.

GIROUD P., GIROUD A. et MARTINET. — Répercussions de l'inoculation de toxoplasmoses à des rates gestantes. *C. R. Soc. Biol.* 148, 1030-31, juin 1954.

— Avortements et lésions des embryons chez la rate gestante inoculée avec toxoplasme gondii. *Bull. Path. Exot.* 1954, 47, N° 9, 54.

HELLBRUGGE. — Die fetale Infektion im Verlauf der akuten und chronischen. Phase bei der latenten Rattentoxoplasmose. *Arch. Gyn. Munch.*, vol. 186, 1955.

HELLBRUGGE et DAHME. — Tierexperimentelle Beobachtungen zur diaplazentaren Infektion der Toxoplasmen. *Zeits. für Tropen Med. und Par.* 4, 312-22, 1953.

JACOBS et JONES. — The parasitemia in experimental toxoplasmosis. *J. I.N.F.C.T. Dis.* 87, 78-89, 1950.

- JANKU. — Pathogenese und pathologische Anatomie eines angeborenen Makula Koloboms in einem Mikrophthalmus mit Parasiten in der Netzhaut. *Zbl. für die Ges. Ophthm.* 12, 112, 1924.
- MANWELL. — Avian Toxoplasmosis with invasion of the erythrocytes. *J. Parasit.* 27, 245-51, 1941.
- MATTHES et PIESBERGEN. — Konnatale toxoplasmose und vakzinen Enzephalitis. Zuglich ein beitrage zur Frage der pathologischen Veränderungen bei Müttern toxoplasmosekranker Kinder. *Deutsch. Med. Woch.* 81, 112-4, N° 28, 1956.
- MELLGREN, ALM, KJESSLER. — The isolation of toxoplasma from the human placenta and uterus. *Acta Path. Microb. Scandinavica* 30, 59-67, 1952.
- PAUL J. — Latente Konnatale Toxoplasmose. *Klin. Woch.* 32, juin 1954.
- PHILIPSBORN, REANEY. — Congenital Toxoplasmosis and the passive transfer of antibodies to a non infected child. *Q. Bull. Northwest Uni. M. School* 29, 152-5, N° 2, 1955.
- PRIOR, COLE, DOCTON. — Toxoplasmosis. Report of three cases with particular reference to a asymptomatic toxoplasme parasitemia in a young woman. *Arch. Int. Med.* 1953, 92, 514-30.
- RANFT, HAUSSLER. — Die prognose für die Frucht bei Toxoplasmose und Listeriose. *Arch. Gyn. Münch.* Vol. 189, 132-3, 1957.
- SABIN, OLITZKY. — Toxoplasma and obligate intracellular parasitism. *Science* 85, 336-38, 1957.
- SANGER, COLE. — Toxoplasmosis. Isolation of toxoplasma from milk placentas, and new born pigs of asymptomatic carrier sows. *Am. J. Vet. Res.* 16-61, 1 Oct. 1955.
- SCHMIDTKE L. — Nachweis von Toxoplasma in Fruchtwasser. Vorläufige wissenschaftliche Mitteilung. *Deutsch. Med. Woch.* 82, 1342, août 1957.
- SCHULTZ. — Die diaplazentare Infektion im Tierexperiment. *Geburtsh. und Frauenh.* 18-4, avril 1958.

- THALHAMMER. — Über die Diskrepanz zwischen der Häufigkeit von mütterlichen Toxoplasminfektionen und der Zahl angeborener Toxoplasmose erkrankungen; Statistisches und Kasuistisches zur oligosymptomatischen konnatalen Toxoplasmose. *Wien. Klin. Wschr.* 67, 35-36, sept. 1955.
- VIVEIL, BUHN. — Zum Problem der Toxoplasmose in der Gravidität; Ergebnisse serologischer Untersuchungen bei fertilen Frauen sowie Stellungnahme zur Aureomycin Prophylaxie der latenten Toxoplasmose. *Aerzt. Forsch.* 7, 326-35, 10 juillet 1953.
- WEINMAN. — Human toxoplasma. *Puerto Rico J. Pub. Health and Trop. Med.* 20, 125-61, 1944.
- Chronic toxoplasmosis. *J. INF. Dis.* 73, 85-92, 1953.
- Toxoplasma and toxoplasmosis. *Ann. Rev. Microb.* 2, 281-98, 1952.
- WERNZ. — Über latente toxoplasmose bei Frauen. *Zbl. Gyn.* 75, N° 19, 1953.
- WESTPHAL, PALME. — Fehlerquelle des direkten Parasitennachweises bei toxoplasmeninfektionen. *Ztschr. f. Tropenmed. u. Parasit.* 3, 486-92, 1952.
- WESTPHAL, SCHULTZ. — Fruchttod bei Toxoplasmose. *Deutsch. Med. Wochenschr.* 75, 1431-32, 1950.
- WOLF-COWEN. — Granulomatous encephalomyelitis due to an Encephalitozoon. A new protozoon disease of man. *Bull. Neurol. Inst. N. Y.* 6, 306-71, 1937.
- WILDFÜHR G. — Tierexperimentelle Untersuchungen zur Frage der diaplazentaren Übertragung der Toxoplasmen beim vor der Gravidität infizierten Muttertier. *Zschr. f. Immunitäts u. Exper. Therap.* 111, 110-20, N° 2, 1954.

TABLE DES MATIERES

Introduction	9
Historique	11
Le parasite	13
Données expérimentales	15
Enquête sérologique	23
Accidents obstétricaux et sérologies toxoplasmiques maternelles	29
Problème de la prévention des embryopathies toxoplas- miques	47
Conclusions	51
Bibliographie	55

